

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОКАРДИТА

В. И. Петров, Н. В. Рогова, Д. М. Сердюкова

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

Инфекционный эндокардит – тяжелое системное инфекционное заболевание с поражением клапанов сердца, пристеночного эндокарда, которое сопровождается бактериемией, тромбоэмболическим синдромом и поражением внутренних органов иммунокомплексной природы [1]. Критерии Дьюка формируют основу клинико-лабораторной диагностики инфекционного эндокардита (ИЭ) [2]. Основные диагностические критерии включают положительные результаты посева крови или положительные результаты ЭхоКГ исследования. Стратегия Дьюка включает ряд второстепенных критериев. Кроме того для улучшения диагностики предложено добавить в неё дополнительные критерии. Краеугольным камнем диагноза ИЭ остается посев крови. У пациентов с подозрением на ИЭ (имеющих лихорадку, шумы в сердце), следует брать кровь для посева как можно быстрее и, главное, до начала антимикробной химиотерапии. В первые 24 часа нужно взять три пробы крови для посева путем отдельных венепункций. Рекомендуется использовать для посева в общей сложности не менее 30 мл крови [3]. После этого время начала терапии уже зависит от состояния пациента. У пациентов с остро протекающим заболеванием эти три пробы крови нужно брать в течение 2 часов, предшествующих началу эмпирического лечения. Посевы крови следует инкубировать не менее 7 дней, что позволяет обеспечивать положительный ответ в 95 % случаев. Если посевы крови остаются отрицательными после 7 дней инкубации в отсутствие предшествующей антибактериальной терапии, а подозрения на ИЭ сохраняются, следует провести продленную инкубацию, которая может помочь выделению некоторых микроорганизмов. В таких случаях инкубацию посевов крови нужно продолжать ещё не менее 3 недель с еженедельным пересевом на шоколадный агар, который в свою очередь, следует инкубировать 3 недели на воздухе с 5%-й окисью углерода. После того, как возбудитель выделен, следует провести пробы на чувствительность с соответствующими антимикробными препаратами. Выбор и длительность лечения зависят от типа микроорганизма и его профиля чувствительности, аллергии на антимикробные препараты у больного, а также от того, вовлечен ли в процесс естественный клапан или протез. Для борьбы с инфекцией используется как один антимикробный

препарат, так и комбинация препаратов. Обязательно следует определять минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) выбранного антимикробного препарата. Это производится с помощью стандартизированного лабораторного метода [4]. Для определения чувствительности некоторых бактерий, например, бактерий группы НАСЕК (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp.*, и *Kingella spp.*), следует использовать полоски для Е-теста. Рабочая группа Британского общества по антимикробной химиотерапии не рекомендует рутинно измерять минимальную бактерицидную концентрацию (МБК), т. к. на определение МБК влияет целый ряд технических факторов, что приводит к плохой внутрилабораторной воспроизводимости результатов, да и клиническая значимость этого теста всё ещё не доказана. По тем же причинам в качестве рутинного анализа не рекомендуется определение бактерицидных титров. ИЭ вызывается прихотливыми и медленно растущими микроорганизмами, поэтому часто сталкиваемся с невозможностью вырастить возбудителя ИЭ. Возбудители ИЭ, которые следует принять во внимание как возможные, включают группу НАСЕК, *Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetii* (лихорадка Q), *Legionella spp.*, микобактерии и различные грибы. Методы диагностики должны обязательно включать серологические исследования (если они доступны), являющиеся ключевыми при идентификации *Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Рекомендуется систематичный подход к серологической диагностике культууроотрицательного ИЭ, основанный на знании анамнеза пациента и наличии возможных факторов риска. Для определения микробных нуклеиновых кислот с целью диагностики эндокардита, многообещающими являются молекулярные технологии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Эмпирическая терапия

Бактериальный эндокардит (в особенности эндокардит протеза или вызванный *S. aureus*) может быстро прогрессировать, и в таких случаях необходимо начинать антимикробную терапию сразу, как только будут взяты соответствующие

Режимы дозирования антибиотиков при эмпирической терапии ИЭ

Острый процесс	Флуклоксациллин (8—12 г в день в 4—6 дробных дозах)
	+
	Гентамицин (1 мг/кг массы тела в/в каждые 8 часов с коррекцией в зависимости от функции почек)
Вялотекущий процесс	Пенициллин (7,2 г в/в ежедневно в 6 дробных дозах) или Ампициллин/амоксициллин (2 г в/в каждые 6 часов)
	+
	Гентамицин (1 мг/кг массы тела в/в каждые 8 часов с коррекцией в зависимости от функции почек)
Аллергия на пенициллин Интракардиальный протез Подозрение на MRSA	Ванкомицин (1 г каждые 12 часов с коррекцией дозы в зависимости от функции почек)
	+
	Рифампицин (1 мг/кг массы тела каждые 8 часов в/в с коррекцией дозы в зависимости от функции почек)

пробы. Если диагноз эндокардита сомнителен, а пациент клинически стабилен и уже получает антибиотики, рекомендуется отменить их на 2—4 дня и провести повторный посев. Рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии ИЭ приведены в таблице 1.

Если показана эмпирическая терапия для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии рекомендуется начинать с комбинации флуклоксациллина (8—12 г в день в 4—6 дробных дозах) и гентамицина (1 мг/кг массы тела каждые 8 часов в зависимости от функции почек). Если картина стёртая, то следует начинать с комбинации пенициллина (или ампициллина/амоксициллина) с гентамицином. Если у пациента имеется интракардиальный протез или подозревается MRSA, рекомендуется начинать с ванкомицина (1 г каждые 12 часов в зависимости от функции почек) в комбинации с рифампицином (300—600 мг каждые 12 часов перорально).

Продолжительность лечения

Согласно рекомендациям рабочей группы Британского общества по антимикробной химиотерапии длительность антибактериальной терапии должна быть как минимум 4 недели. Имеются данные, что у пациентов с более чем 3-месячной клинической симптоматикой было эффективно лечение пенициллином в течение 6 недель (исследования у больных с энтерококковым эндокардитом и при стрептококковом эндокардите) [5,6]. У таких пациентов часто наблюдаются более обширные вегетации и порок митрального клапана (что также является показателем плохой ответной реакции на терапию). При определении продолжительности лечения эти факторы следует принимать во внимание. Явное отсутствие ответной

реакции на лечение может указывать на необходимость хирургического вмешательства. Отсутствуют убедительные данные о необходимости применения пероральной антибактериальной терапии после завершения курса лечения.

Домашнее лечение

В литературе описаны случаи лечения эндокардита в домашних условиях. Приемлемость домашнего лечения зависит от пациента, наличия инфраструктуры, поддерживающей такое лечение, и чувствительности возбудителя к антибиотикам. Возможность домашнего лечения часто рассматривается в случае стрептококкового эндокардита, поскольку он может быть менее разрушительным и вызывать меньше осложнений, чем эндокардит, вызванный другими возбудителями. Если пациент не нуждается в центральном венозном катетере, предполагается использовать такие антибиотики, как цефтриаксон или тейкопланин, которые можно вводить 1 раз в день в/в или в/м. Однако хорошо известным побочным эффектом цефтриаксона является нейтропения. Тейкопланин также обладает побочными эффектами, включая высокую частоту лекарственной лихорадки. В проведенных исследованиях по домашнему лечению эндокардита зарегистрировали данные побочные эффекты у 2 из 55 больных.

Дозирование аминогликозидов

Схема применения гентамицина – введение препарата каждые 8 часов по 1 мг/кг массы тела внутривенно (в/в) / внутримышечно (в/м). Схема лечения гентамицином с введением препарата 1 раз в день сейчас широко используется при лечении других инфекций, но данных о её эффективности при эндокардите практически нет. Следует

Принципы лечения стафилококкового эндокардита

Метициллин-чувствительные стафилококки	Флуклоксациллин (2 г каждые 4—6 часов, в/в)
Метициллин-резистентные стафилококки/аллергия на пенициллин	Ванкомицин (1 г каждые 12 часов с коррекцией дозы в зависимости от функции почек)
	+
	Рифампицин (300—600 мг каждые 12 часов per os)*
	или
	Гентамицин (1 мг/кг массы тела каждые 8 часов с коррекцией в зависимости от функции почек)*
	или
	Фузидат натрия (500 мг каждые 8 часов per os)*
Эндокардит в присутствии интракардиального протеза	Флуклоксациллин (2 г каждые 4—6 часов, в/в) или Ванкомицин (1 г в/в каждые 12 часов с коррекцией дозы в зависимости от функции почек)
	+
	Рифампицин (300—600 мг каждые 12 часов per os)*
	и/или
	Гентамицин (1 мг/кг массы тела каждые 8 часов с коррекцией в зависимости от функции почек)*
	или
	Фузидат натрия (500 мг каждые 8 часов per os)*

* – В зависимости от чувствительности.

регулярно измерять концентрацию препарата в крови, чтобы убедиться перед введением следующей дозы (минимальная концентрация) она остаётся < 1 мг/л. Ряд авторитетных специалистов высказываются в пользу поддержания уровня препарата после введения (пик) между 3 и 5 мг/л, хотя доказательства в пользу этого ограничены. Если у пациента нормальная, стабильная почечная функция, то может быть достаточно контролировать уровень препарата два раза в неделю. У пациентов со сниженной функцией почек дозу препарата следует подбирать в зависимости от измеряемого или рассчитанного клиренса креатинина и результатов измерений уровня препарата, которые следует проводить каждый день.

Доза *стрептомицина* обычно составляет 7,5 мг/кг массы тела каждые 12 часов. Определение концентрации препарата следует проводить не реже двух раз в неделю (при почечной недостаточности чаще), поддерживать её перед введением очередной дозы на уровне < 3 мг/кг и корректировать в соответствии с почечной функцией так же, как и для гентамицина.

Дозирование гликопептидов

Ванкомицин. Для пациентов с нормальной

функцией почек его рекомендуется вводить 1 г в/в каждые 12 часов. Концентрацию препарата следует мониторировать, поддерживая преддозовый уровень от 10 до 20 мг/л. Дальнейшее мониторирование концентрации препарата и коррекцию дозы у пациентов с нарушением функции почек следует проводить, как для аминогликозидов.

Тейкопланин. Этот препарат необходимо вводить в высоких дозах (10 мг/кг массы тела каждые 12 часов, а затем по 10 мг/кг ежедневно). Необходимо поддерживать концентрацию препарата не ниже 20 мг/л, повторять это измерение не реже 1 раза в неделю.

Дозирование β-лактамов

В рекомендациях рабочей группы Британского общества по антимикробной химиотерапии для чувствительных организмов указывается, что вместо бензилпенициллина можно использовать амоксициллин/ампициллин в дозе 2 г в/в каждые 4—6 часов. Зависимость от времени способности пенициллина убивать стрептококки означает, что этот препарат следует вводить не реже, чем 6 раз в день, поскольку он обладает коротким временем полужизни. Надо сказать, что существуют теоретические и экспериментальные обоснования

МИК пенициллина (мг/л)	Пенициллин и гентамицин ^А	Пенициллин 4 недели	Цефтриаксон 4 недели	Ванкомицин 4 недели	Ампициллин или амоксициллин путем непрерывной инфузии	Ванкомицин или пенициллин 4–6 недель и гентамицин 2 недели	Пенициллин 4–6 недель и гентамицин 4–6 недель	Ванкомицин 4–6 недель и гентамицин 4–6 недель
Зеленящие стрептококки и S. bovis								
≤ 0,1	+	+	+	+				
>0,1 — <0,5		+		+		+		
0,5 — <16					+		+	+
≥ 16								
Стрептококки группы А		+	+	+				
Стрептококки группы В,С, G								
< 0,5						+		
≥ 0,5							+	+
S. pneumoniae								
< 0,1	+	+	+					
≥ 0,1		+	+					
Стрептококк с повышенной питательной потребностью						+		+
Эндокардит протеза клапана								
≤ 0,1						+		
> 0,1							+	+
Дозировки: NB! Для всех препаратов необходима коррекция при недостаточности функции почек: пенициллин – 1,2–2,4 г каждые 4 часа или путем непрерывной инфузии; гентамицин – 1 мг/кг (идеальная масса тела), каждые 8–12 часов; ампициллин или амоксициллин – 12 г в течение 24 часов; ванкомицин – 1 г, каждые 12 часов; стрептомицин – 7,5 мг/кг массы тела, каждые 12 часов								

для применения непрерывной инфузии пенициллина. Однако проспективных сравнений непрерывной и периодической инфузии пенициллина для лечения стрептококкового эндокардита не проводилось. Подбор дозы β-лактамов может быть необходим у пациентов со сниженной функцией почек и в зависимости от массы тела.

Альтернативные антибиотики для пациентов с аллергией к пенициллину

Важно определить характер аллергии на пенициллин, о которой получено сообщение, поскольку опыт применения альтернативных антибиотиков меньше, а частота их побочных эффектов выше. Например, наличие в анамнезе сыпи при применении ампициллина или амоксициллина может не указывать на истинную аллергию. Если только в сообщении не приводятся признаки гиперчувствительности немедленного типа (анафилаксия, ангионевротический отёк, бронхоспазм, крапивница), проведение пробы с пенициллином можно считать оправданным. Американская кардиологическая ассоциация (АНА) советует использовать у пациентов с аллергией на пенициллин цефтриаксон, однако его можно применять только при аллергии, не являющейся гиперчувствительностью немедленного типа, в связи с риском перекрестной чувствительности с пенициллином.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ЭНДОКАРДИТА

Стафилококковый эндокардит

Выбор лечения при стафилококковом эндокардите зависит в большей степени от чувствительности изолята к антибиотикам, чем от того, является ли он коагулазоположительным или коагулазоотрицательным. Ранее для чувствительных штаммов предлагалось лечение бензилпенициллином. На практике такие штаммы встречаются не часто.

При метициллин-чувствительных штаммах стафилококка у пациентов весом > 85 кг рекомендуется использовать флуклоксациллин по 2 г каждые 6 часов. Данных о том, что добавление гентамицина способствует успешному исходу не имеется, его применение сопровождается повышением частоты нежелательных эффектов. Поэтому больше не рекомендуется гентамицин для рутинного лечения стафилококкового эндокардита. Нет данных и о том, что добавление фузидата натрия обеспечивает какие-либо преимущества. Данные о пользе рифампицина также противоречивы. Для метициллин-резистентных штаммов у паци-

ентов с аллергией на пенициллин рекомендуется применять ванкомицин по 1 г каждые 12 часов. Уровень препарата следует мониторировать, и минимальная концентрация в сыворотке должна составлять от 10 до 15 мг/л. Принимая во внимание сообщения о неудачах лечения, не рекомендуется рутинно применять тейкопланин для лечения стафилококкового эндокардита. Поскольку ванкомицин менее активен, чем флукаксиллин, рекомендуется добавлять к схеме лечения второй антибиотик. Выбор второго антибиотика зависит от чувствительности микроорганизма. Предпочтительным является рифампицин, но возможно также использовать гентамицин или фузидат натрия (табл. 2).

Эндокардит протеза

При стафилококковом эндокардите протеза рекомендуется комбинированная терапия, включающая рифампицин (при чувствительности) как для метициллин-чувствительных, так и метициллин-резистентных штаммов стафилококка, как минимум на первые 2 недели лечения. Если возбудитель устойчив к рифампицину, возможно применение других препаратов. Некоторые специалисты высказываются в пользу применения трех антибиотиков (если возбудитель чувствителен).

Длительность лечения

Большинству пациентов потребуется не менее 4 недель лечения, которое следует продлить ещё, как минимум, до 6 недель у пациентов с интракардиальным протезом и после удаления инфицированного перманентного кардиостимулятора. Однако у пациентов с правосторонним эндокардитом пациентов, у которых затруднен в/в доступ.

Новые антибиотики

В качестве новых антибиотиков мы рассматриваем применение линезолида и хинупристина / далфопристина. Применение этих препаратов в лечении эндокардита описано в литературе, но опыт их использования еще ограничен. Эти препараты рекомендуются в качестве терапии по жизненным показаниям у пациентов, не переносящих традиционную терапию или для тех, у кого выявлены особенно устойчивые штаммы. Применение ко-тримаксозола, хинолонов и клиндамицина также описано в литературе, но они не могут быть рекомендованы в качестве рутинного использования.

Стрептококковый эндокардит

Стрептококки являются частой причиной эндокардита протеза клапана. Они варьируют по своей чувствительности к пенициллину и по степени устойчивости к аминогликозидам. Клинические и более эффективна, чем один пенициллин, в особенности при стрептококковой инфекции, относительно устойчивой или толерантной к пенициллину. Тщательный анализ клинических данных, а

также исследований на животных и *in vitro* привел к разработке рекомендаций АНА по лечению стрептококкового эндокардита [8]. Но в некоторых областях мы рекомендуем их модифицировать и расширить (таблицы 1, 3).

Streptococcus viridans

При эндокардите естественного клапана, вызванном стрептококком с МИК $\leq 0,1$ мг/л, можно использовать пенициллин в высоких дозах или провести короткий курс (2 недели) лечения пенициллином в комбинации с гентамицином. Краткосрочное лечение не следует применять при наличии интракардиального абсцесса или инфицированных эмболов. АНА рекомендует лечение пенициллином в течение 4 недель, в сочетании с гентамицином на протяжении первых 2 недель, при относительно устойчивых штаммах зеленящих стрептококков (МИК пенициллина $>0,1$ — $<0,5$ мг/л). Можно согласиться, что аминогликозиды идеально вводить в течение первых 2 недель, но когда риск применения аминогликозидов высок, можно попробовать вводить в течение 4 недель один пенициллин в более высокой дозе (2,4 г каждые 4 часа с поправкой на функцию почек). Лечение более устойчивых зеленящих стрептококков (МИК пенициллина $\geq 0,5$ мг/л) следует проводить в соответствии с рекомендациями по лечению энтерококковой инфекции.

Streptococcus bovis

Str. bovis следует лечить, используя те же схемы, что и для зеленящих стрептококков, исходя из МИК пенициллина. Существует прочная связь между эндокардитом, вызванным *Str. bovis* и доброкачественными / злокачественными опухолями кишечника и заболеваниями печени. Иногда в стремлении лечить эндокардит врачи пренебрегают исследованием кишечника.

Стрептококки с повышенной питательной потребностью (СППП)

Эндокардит, вызванный СППП, характеризуется вялым течением, частой эмболизацией и бактериологическими рецидивами. Многие СППП сравнительно устойчивы к пенициллину и проявляют толерантность. Тестирование чувствительности к антибиотикам затруднено, и для него может потребоваться специализированная лаборатория. Рекомендуется 4—6 недель пенициллина с аминогликозидом. До получения дополнительных данных об альтернативном лечении СППП следует также лечить в соответствии с рекомендациями по лечению энтерококков. Учитывая высокую частоту рецидивов, посев крови следует проводить еженедельно во время лечения и после его завершения.

Streptococcus pneumoniae

Пневмококковый эндокардит обычно сопровождается пневмонией и / или менингитом. Высо-

кая смертность при этом, по-видимому, обусловлена скорее разрушительным характером этого заболевания и состоянием пациента, чем недостаточной антибиотикотерапией, поскольку у пациентов с чувствительными пневмококками, получавших один только пенициллин, бактериологических рецидивов не наблюдается. Имеется мало опыта лечения высоко устойчивых к пенициллину пневмококков, однако предлагается использовать при лечении резистентного пневмококкового менингита цефтриаксон или ванкомицин.

Streptococcus pyogenes (стрептококки группы А)

Стрептококки группы А часто ведут себя как *S. aureus*, вызывая острый деструктивный эндокардит правого сердца у наркоманов. Лечение одним пенициллином – эффективно.

Streptococcus agalactiae (стрептококки группы В), стрептококки групп С и G

Стрептококки группы В могут вызывать острый эндокардит с высокой смертностью, часто у пациентов с сахарным диабетом. Некоторые штаммы толерантны и сравнительно устойчивы к пенициллину, публикаций о лечении очень мало. Обоснован в этой ситуации осторожный подход АНА, рекомендующей лечение аминогликозидами в течение двух недель даже для чувствительных штаммов. Поскольку информация об эндокардите, вызванном стрептококками групп С и G, также ограничена, рекомендуется лечение в течение четырех недель пенициллином и двух недель гентамицином.

Эндокардит клапана протеза (ЭКП)

Существует мало данных об оптимальной терапии стрептококкового ЭКП. Частично это обусловлено развитием абсцессов кольца клапана и миокарда. Имеющиеся результаты исследований показали высокую частоту рецидивов после двухнедельного лечения пенициллином и аминогликозидами. Рекомендуется применять пенициллин не менее 6 недель с гентамицином в течение первых 2 недель при выделении пенициллин-чувствительных стрептококков (МИК $\leq 0,1$ мг/л). Для штаммов, более устойчивых к пенициллину, рекомендуется применять пенициллин в течение 6 недель с гентамицином в течение первых 4 недель. Но исследований по сопоставлению эффективности двух и четырехнедельного лечения гентамицином не проводилось. Учитывая трудность замены протеза клапана и токсичность второго курса аминогликозидов, если первоначальное лечение не принесёт успеха, представляется целесообразным проводить для штаммов с МИК пенициллина $> 0,1$ мг/л шестинедельное лечение гентамицином с пенициллином.

Лечение стрептококкового эндокардита у пациентов с аллергией на пенициллин

Толерантность к ванкомицину считается частой,

однако имеются данные о синергизме с аминогликозидами. АНА рекомендует для умеренно резистентных к пенициллину стрептококков (МИК $> 0,1 < 0,5$ мг/л) четырехнедельное лечение одним ванкомицином. Клинические данные в пользу отказа от аминогликозидов отсутствуют и врач вынужден балансировать между потенциальным риском токсических эффектов и риском возможного рецидива, который может привести к необходимости применения более длительного курса потенциально токсичной комбинированной терапии. При условии пристального наблюдения за концентрациями ванкомицина и гентамицина, рекомендуется применять для умеренно резистентных стрептококков ванкомицин в течение четырех недель с гентамицином в течение первых двух недель. Некоторые считают тейкопланин (как в виде монотерапии, так и в комбинации с гентамицином) менее нефротоксичным. Однако накоплено мало опыта по его применению, и в исследованиях у многих пациентов на длительной терапии тейкопланином развивалась лекарственная лихорадка [9]. При стрептококковом эндокардите рекомендуется ванкомицин в дозе 6 мг/кг. Рекомендуется ввести нагрузочную дозу и определить минимальную концентрацию препарата в сыворотке, которая при стабильной функции почек должна составлять 15 мг/л. Принимая во внимание одно сообщение о *S. bovis*, несущем ген *vanB*, следует измерять МИК ванкомицина для стрептококков, а не полагаться на тест с диффузией в диск.

Энтерококковый эндокардит

Энтерококковой инфекцией обусловлено примерно 10 % случаев эндокардита, и такая встречаемость остаётся стабильной со времени начала использования пенициллина в лечении эндокардита. В большинстве случаев обнаруживается *Enterococcus faecalis*, но иногда и другие виды энтерококков, такие как *Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans* и *Enterococcus gallinarum*. Чаще всего заболевают мужчины старшего возраста (средний возраст > 60 лет), но болезнь может также поражать молодых женщин во время беременности. Более чем у 40 % пациентов отсутствует основное кардиологическое заболевание. Хотя в одном исследовании было показано, что у пациентов, имевших симптомы кардиологической патологии более чем за 3 месяца до проявления заболевания, исход был хуже – более поздний анализ не подтвердил эти данные.

Лечение инфекции естественного клапана требует не менее четырех недель введения антибиотиков, тогда как эндокардит протеза клапана следует лечить не менее шести недель. После этого

Таблица 4

**Рекомендации по лечению энтерококкового эндокардита,
вызванного ампициллин-чувствительными (МИК < 8 мг/л) возбудителями**

Схема антимикробной терапии	Доза и способ введения	Длительность (недели)	Комментарии
1. Ампициллин (или пенициллин) + Гентамицин *	2 г каждые 4 часа, в/в (2,4 г каждые 4 часа) 1 мг/кг каждые 8—12 часов в/в	≥ 4	
2. Ванкомицин + Гентамицин *	1 г каждые 12 часов в/в 1 мг/кг каждые 24 часа в/в	≥ 4	Альтернатива для пациентов с аллергией на пенициллин при условии, что возбудитель чувствителен к ванкомицину (МИК < 4 мг/л)
3. Тейкопланин + Гентамицин *	10 мг/кг каждые 24 часа в/в 1 мг/кг каждые 8—12 часов в/в	> 4	Альтернатива для пациентов с аллергией на пенициллин при условии, что возбудитель чувствителен к тейкопланину (МИК < 4 мг/л)
* - При условии, что возбудитель чувствителен к высоким концентрациям гентамицина (МИК < 128 мг/л)			

Таблица 5

**Рекомендации по лечению энтерококкового эндокардита,
вызванного возбудителями, высокоустойчивыми к гентамицину (МИК > 128 мг/л)**

Схема антимикробной терапии	Доза и способ введения	Длительность (недели)	Комментарии
1. Ампициллин (или пенициллин) + Стрептомицин *	2 г каждые 4 часа, в/в (2,4 г каждые 4 часа) 7,5 мг/кг каждые 12 часов в/м	≥ 4	Ампициллин-чувствительные возбудители (МИК ≤ 8 мг/л)
2. Ванкомицин + Стрептомицин *	1 г каждые 12 часов в/в 7,5 мг/кг каждые 12 часов в/м	≥ 4	Альтернатива для пациентов с аллергией на пенициллин или для устойчивых к ампициллину возбудителей (МИК > 8 мг/л)
3. Тейкопланин + Стрептомицин *	10 мг/кг каждые 24 часа в/в 7,5 мг/кг каждые 12 часов в/м	≥ 4	Альтернатива для пациентов с аллергией на пенициллин или для устойчивых к ампициллину возбудителей (МИК > 8 мг/л)
* - Стрептомицин можно добавить, если возбудитель не обладает высокой степенью устойчивости. Если стрептомицин считается неподходящим для возбудителя, или возбудитель устойчив к стрептомицину, следует продолжать введение препарата, действующего на клеточную мембрану, ещё не менее 8 недель			

Таблица 6

**Рекомендации по лечению энтерококкового эндокардита,
вызванного ампициллин-устойчивым возбудителем (МИК > 8 мг/мл)**

Схема антимикробной терапии	Доза и способ введения	Длительность (недели)
1. Ванкомицин + Гентамицин *	1 г каждые 12 часов в/в 1 мг/кг каждые 8—12 часов в/в	≥ 4
2. Тейкопланин + Гентамицин *	10 мг/кг каждые 24 часа в/в 1 мг/кг каждые 8—12 часов в/в	≥ 4
* - Если возбудитель чувствителен к высоким концентрациям гентамицина (МИК < 128 мг/л)		

клиническая необходимость дальнейшего введения антибиотиков должна определяться ответом на лечение, уровнем маркеров воспаления, результатами повторных посевов крови и ЭхоКГ. В таблицах 4—6 приведены схемы лечения при наиболее частых вариантах устойчивости возбудителя к антибиотикам. Об эндокардите, вызванном пенициллин-резистентными и высоко резистентными к аминогликозидам энтерококками, редко сообщается в литературе. В таких случаях антимикробная терапия может включать линезолид, или хинупристин / далфопристин, или комбинацию антибиотиков в зависимости от чувствительности *in vitro*, и новые препараты, находящиеся в разработке. Эндокардит, вызванный возбудителями, имеющими фенотип VanB (ванкомицин-устойчивые, тейкопланин-чувствительные), лечится тейкопланином, но при монотерапии этим препаратом может развиться резистентность.

Эндокардит, вызванный НАСЕК

Группа микроорганизмов НАСЕК включает *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella* spp. Эти внеклеточные грамотрицательные бактерии вызывают 3 % всех случаев ИЭ. Раньше лечение основывалось на ампициллине и гентамицине. В связи с появлением штаммов, продуцирующих β-лактамазу, для эмпирического лечения следует выбирать устойчивый к β-лактамазе цефалоспорин. При ИЭ естественного клапана лечение следует проводить в течение 4 недель, а при ИЭ протеза клапана – 6 недель.

При наличии чувствительности к амоксициллину назначается по 2 г амоксициллина / ампициллина каждые 4—6 часов и гентамицин в дозе 1 мг/кг массы тела в зависимости от почечной функции (только в первые две недели). Наблюдение должно быть регулярным. При устойчивости к ампициллину назначается цефтриаксон в дозе 2 г (до максимальной дозы 4 г) в/в (1 раз в день) с гентамицином (дозы, описанные выше).

Лихорадка Q

S. burnetii является облигатно внутриклеточным патогеном. Эндокардит представляет собой первоочередное проявление хронической лихорадки Q, а *S. Brunetii* вызывает до 3 % всех случаев ИЭ в Англии и Уэльсе. Встречаемость ИЭ у зараженных лихорадкой Q составляет от 7 % до 67 %. Наиболее вероятно развитие ИЭ, связанного с лихорадкой Q, у пациентов с предшествующим поражением клапанов или с протезами клапанов. Титры антител следует определять каждые 6 месяцев во время лечения, а затем каждые 3 месяца в течение

не менее 2 лет по окончании лечения. Рекомендуется длительное (3 года) лечение тетрациклином и хинолоном.

Следует назначать доксицилин *per os* по 100 мг в день плюс ципрофлоксацин по 500 мг каждые 8 часов *per os* не менее 3 лет.

Эндокардит, вызванный Bartonella spp.

Bartonella spp. является факультативно внутриклеточной грамотрицательной бактерией, которая вызывает до 3 % случаев ИЭ. Следует вводить амоксициллин/ампициллин по 2 г в/в каждые 4—6 часов плюс 1 мг/кг гентамицина каждые 8 часов. При аллергии на пенициллин рекомендуется применять тетрациклин или макролид. Лечение следует продолжать не менее 4 недель.

Другие грамотрицательные бактерии

Описан широкий спектр других грамотрицательных бактерий с разными паттернами чувствительности, и поэтому для них сложно рекомендовать общую схему лечения. Основная мысль, высказываемая по данному поводу в литературе состоит в том, что комбинации антибиотиков могут обеспечить синергизм и предупредить развитие резистентности при длительном лечении. Прогноз обычно плохой, но наилучшие результаты наблюдаются при использовании высоких доз антибиотиков (выбранных после тщательного анализа чувствительности) и ранней хирургической операции.

Грибковый эндокардит

Грибковый эндокардит представляет собой необычную форму эндокардита, составляющую 2—4 % всех случаев. Он наиболее часто встречается при злоупотреблении в/в препаратами и при наличии протеза клапана, но также описан у пациентов с нейтропенией или злокачественным заболеванием крови, после кардиохирургической операции, трансплантации солидных органов и при хроническом гранулематозном заболевании. Наиболее распространенные грибы, вызывающие эндокардит – это *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., значительно реже встречаются случаи выявления *Trichosporon* spp. и *Mucorales*.

Лечение грибкового эндокардита в настоящее время неудовлетворительно и обычно требует хирургического вмешательства. Определенные схемы лечения необходимо применять не менее 6 недель, но значительно дольше, а в некоторых случаях (например, при протезах клапанов) терапия может быть пожизненной.

Амфотерицин В не проникает в вегетации, но успешно используется при эндокардите, вызванном *Candida*. Однако он токсичен, в особенности при введении в течение длительного времени, и данных об его эффективности при лечении эндокардита мало. Флуконазол является фунгистатиком и активен только против некоторых *Candida*

spp., *Trichosporon* spp. и некоторых дрожжей. Флуцитозин также является фунгистатиком, хотя комбинация амфотерицина и флуцитозина обладает большими фунгицидными свойствами. Однако применение флуцитозина сопровождается токсическим воздействием на костный мозг и его минимальные концентрации не должны превышать 50 мг/л. Каспофунгин обычно проявляет фунгицидную активность против *Candida* spp. (хотя некоторые грибы *Candida parapsilosis* и *Candida guilliermondii* менее чувствительны). Пока опыт применения каспофунгина при эндокардите отсутствует, и возможность проникновения каспофунгина и других эхинокандинов в вегетации неизвестна.

Пробы на чувствительность необходимо проводить для любого гриба, вызывающего эндокардит, включая определение минимальных фунгицидных концентраций. Для препаратов с переменной

биодоступностью важно его терапевтическое мониторирование.

Лечение:

Candida: следует вводить 1 мг/кг/день амфотерицина В и 100 мг/кг флуцитозина в дробных дозах в зависимости от почечной функции (первый выбор) или 400 мг флуконазола каждые 12 часов per os (второй выбор) или 70 мг каспофунгина в качестве нагрузочной дозы, а затем по 50 мг 1 раз в день, если вес пациента > 80 кг (третий выбор, если непереносимость или устойчивость исключают другие возможности).

Aspergillus: следует ввести две дозы по 6 мг/кг вориконазола с интервалом 12 часов (нагрузочная), а затем по 4 мг/кг каждые 12 часов внутривенно или по 400 мг каждые 12 часов в течении 24 часов, а затем по 200 мг каждые 12 часов per os (первый выбор) или 1 мг/кг амфотерицина В ежедневно в зависимости от почечной функции (второй выбор).

Литература

1. Демин А. А., Скопин И. И., Соболева М. К. Инфекционный эндокардит: новые стандарты диагностики и лечения // Клиническая медицина. — 2003. — 81 (6). — С. 68—71.
2. Durack D. T., Lukes A. S., Bright D. K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // American Journal of Medicine. — 1994. — 96:200—9Т. — P. 8—11.
3. Washington J. A. The microbiological diagnosis of infective endocarditis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1987. — Vol. 20. — P. 29—39.
4. Andrews J. M. Determination of minimum inhibitory concentrations // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2001. — Vol. 48, Suppl.1. — P. 5—16.
5. Malcoff R. F., Elliot F., Andriole V. T. Streptococcal endocarditis (Nonenterococcal Non group A) // Journal of the American Medical Association. — 1979. — Vol. 201. — P. 1807—1810.
6. Wilson W. R., Geraci J. E. Treatment of streptococcal infective endocarditis // American Journal of Medicine. — 1985. — Vol. 78, Suppl. 6B. — P. 28—137.
7. Heldman A. W., Harlet T. V., Ray S. C. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy // American Journal of Medicine. — 1996. — Vol. 101. — P. 68—76.
8. Wilson W. R., Karchmer A. W., Dajani A. S. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms // Journal of the American Medical Association. — 1995. — Vol. 274. — P. 1706—1713.
9. Burkert T., Watanakunakorn C. Group A streptococcus endocarditis: a report of five cases and review of literature, 1962—2005 // Reviews of Infectious Diseases. — 2005. — Vol. 23. — P. 307—316.

